

Trombosprofylax vid IVF, 2013

SFOG-riktlinje Hem-ARG och Fert-ARG

(2013-03-21)

Bakgrund

Entydiga riktlinjer för trombosprofylax vid IVF har saknats. Hem-ARG fick 2010 uppdraget av SFOG att ta fram evidensbaserade riktlinjer. I uppdraget ingick att arbetsmetoden skulle rapporteras och att GRADE – systemet (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation) skulle användas.

Trombosprofylax vid graviditet ger efter riskscoring en riskreduktion på 85-90% (Hem-ARG, Lindqvist -11). I Sverige utförs årligen 13000 IVF-behandlingar. Ovariellt överstimuleringsyndrom (OHSS) ökar risk för både arteriella och venösa tromboser.

I arbetet medverkade Fert-ARG och Evidens-ARG.

Gruppen utarbetade en preliminär riktlinje, som låg på SFOG:s hemsida under några veckor för möjlighet till bedömning och förslag till förändringar från alla medlemmar. Därefter gjordes några ändringar och riktlinjen framfördes på SFOG:s Verksamhetsmöte 130131, där den blev antagen. Revidering av riktlinjen kommer att göras årligen.

Gruppen kom fram till följande riktlinje och arbetsmetoden är beskriven:

1. **Patienter med OHSS** som kräver inläggning eller intervention, ska påbörja trombosprofylax som ges till klinisk symtomfrihet och minst till och med graviditetsvecka 12+6.

Om andra riskfaktorer föreligger ska trombosprofylax fortsätta enligt Hem-ARG:s scoringsystem (se nedan).

GRADE ⊕⊕⊕○. Stark rekommendation.

2. Hos **patienter med OHSS** utan bekräftad graviditet kan profylax avslutas 4 veckor efter klinisk symtomfrihet.

GRADE ⊕⊕⊕○. Stark rekommendation.

3. Patienter med **riskfaktorer för tromboembolism** (riskscore >1) enligt Hem-ARGs scoring-system föreslås genomgå prekonceptionell rådgivning före IVF.

För doseringsrekommendationer se ARG-rapport nr 68. (Hemostas rubbningar inom obstetrik och gynekologi).

4. Patienter som ska ha tromboprofylax under graviditet (Hem-ARG scoring ≥ 4 poäng) påbörjar denna vid start av FSH/HMG stimulering.

GRADE $\oplus\oplus\circ\circ$. Stark rekommendation.

5. Patienter **utan kända riskfaktorer** för trombos ska vid okomplicerad IVF inte ha tromboprofylax.

GRADE $\oplus\oplus\circ\circ$. Stark rekommendation.

6. För att minska blödningsrisken ges inte tromboprofylax på **äggplockningsdagens morgon**. Profylaxen återupptas samma kväll. **Laparocentes** kan göras under normaldosprofylax.

Vid mycket hög risk för VTE och specialbehandling individuell plan.

7. Överföring av frysta embryon till kvinnor med riskfaktorer för trombos görs med fördel i naturlig cykel . Om östrogen/progesteron cykel anses nödvändigt ges tromboprofylax från stimuleringsstart.

GRADE $\oplus\circ\circ\circ$. Stark rekommendation.

Riskscoring enligt Hem-ARG

Riskpoäng summeras till ett riskscore

Riskpoäng	1p	2p	3p	$\geq 4p$
Riskökning	5ggr	25ggr	125ggr	10% absolut risk
Heterozygot FV Leiden		Prot S brist	Homo FV Leiden	Tidigare VTE
Heterozygot protrombin		Prot C brist	Homo protrombin	APS utan VTE
Hyperhomocysteinemi		Immobilisering	Dubbeltrombofili	
Övervikt BMI >28				
Hereditet för VTE			Mycket hög risk:	
Ålder >40 år			APS med VTE	
Inflammatorisk tarmsjukdom			Antitrombinbrist	
Annan större riskfaktor			Upprepade tromboser	
			Kronisk Waranbehandling	

Mycket hög risk för trombos

Kvinnor med upprepade tromboser, kronisk warfarinbehandling, APS med VTE och antitrombinbrist bedöms som "**mycket hög risk**" och skall ha högdosprofylax, dvs. tvådosförfarande med LMWH och mätbar antiF Xa aktivitet ≥ 0.1 kIE/ L före injektion.

Vid kronisk behandling med warfarin skall denna bytas till LMWH i samband med stimulering.

Mycket hög risk för VTE

Högdos profylax från stimulering, antepartumprofylax och minst 12 veckor postpartumprofylax

Speciella tillstånd

Hereditär antitrombinbrist med och utan VTE

Högdosprofylax LMWH plus antitrombinkoncentrat vid äggplockning, komplikationer och partus då dosen LMWH sänks.

APS

Högdosprofylax LMWH plus ASA 75 mg x1

Individuell behandlingsplan görs alltid inför IVF och graviditet i samråd med koagulationskunnig obstetriker.

Gradering av evidensstyrkan enligt GRADE:

Starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕⊕). Osannolikt att framtida forskning ändrar uppfattning om effekt.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕○). Sannolikt att framtida forskning kan ha betydelsefull inverkan.

Begränsat vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕○○). Mycket sannolikt att framtida forskning kan ha betydelsefull inverkan.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕○○○). Uppskattade effekter mycket osäkra.

<http://sbu.se/sv/Evidensbaserad-varld/Faktaruta-1-Studiekvalitet-och-evidensstyrka/>

Gradering av rekommendation enligt GRADE

Rekommendationen kan vara stark eller svag och baseras på styrkan i det vetenskapliga underlaget, nytta-risk balans för interventionen samt kostnadsaspekter.

Förkortningar

APS – antiphospholipidsyndrom

ASA – acetylsalicylsyra

LMWH - lågmolekylärt heparin

OHSS - ovariellt överstimuleringsyndrom

VTE – venös tromboembolism

Metod

Följande MESH-termer togs fram:

Reproductive techniques, assisted or IVF, egg donation, thromboprophylaxis, thrombosis/thrombos, DVT, VTE, thrombophilia, coagulation disorder.

Artiklarna söktes med hjälp av bibliotekarie på Karolinska universitetssjukhusets fackbibliotek. Söktiden var 1973-01-01 till 2012-03-01.

Gruppen beslutade om följande exklusion av artiklar enligt följande kriterier:

Språk (om ej engelska), djurstudier, laboratoriestudier, single-case rapporter, fel ämne (radiologi, ultraljud, genetik), ej relevant (preimplantatorisk, habituella aborter, patienter saknas, kunde inte hittas), reviewartiklar med korsreferens till en artikel (Chan -09).

Resultat

Totalt hittades **257** artiklar vid sökningen.

Exklusion av artiklar gjordes enligt ovanstående kriterier:

38 språk, 7 djurstudier, 8 laboratoriestudier, 65 single-case rapporter, 67 med fel ämne, 53 ej relevanta, 7 reviewartiklar.

12 review- och 36 andra artiklar granskades kritiskt. Det finns ingen randomiserad kontrollerad studie gällande trombosprofylax vid IVF.

12 artiklar användes för den systematiska översikten:

1 stor registerbaserad kohortstudie, 2 retrospektiva och 2 prospektiva kohortstudier, 4 reviewartiklar, 1 observationsstudie, 2 fallrapporter med ett fåtal patienter.

Utöver dessa inkluderades **3** artiklar viktiga för ämnet. Totalt använde gruppen **15** artiklar, som finns som litteraturreferenser sist i detta dokument.

Diskussion

Följande frågor bedömdes enligt GRADE

1. Risk för tromboembolisk komplikation (TE) vid IVF

Två studier (retrospektiva kohort- och registerstudier) bedömdes (Rova respektive Hansen).

Den svenska studien (Rova 2012) inkluderade 19 194 kvinnor som fött barn efter IVF-behandling, och visar en ökad OR(2,7) för antepartum trombos jämfört med bakgrundsbefolkningen (935 338) under samma tioårsperiod. Den svenska studien visade att kvinnor som fött barn efter IVF med slutenvårdsdiagnos OHSS (6-7% av IVF gravida) utgjorde en riskgrupp med en OR 100 för trombos i första trimestern. Systematisk registrering av OHSS fall som enbart fått poliklinisk vård saknas. Detta kan innebära en underrapportering av OHSS fall och bidra till den totalt ökade risk för TE som sågs i första trimestern.

Den danska studien (Hansen 2012) inkluderade 30 884 kvinnor som genomgått 75 141 IVF behandlingar utan uppnådd graviditet. Risken jämfördes med tidigare studier av trombosrisk hos fertil kvinnlig befolkning i Danmark och man fann ingen ökad risk för trombos vid assisterad befruktning. Incidensen i kontrollgruppen i den danska studien påverkades av en skattning av effekten av att en liten grupp inte använde kombinerade p-piller vilket ökar osäkerheten.

Konklusion: IVF graviditet ger ökad risk för trombos, och OHSS utgör den enskilt största riskfaktorn för trombos i första trimestern. IVF behandling utan graviditet ger i sig inte ökad risk för trombos.

Begränsat vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕○○).

Författare år	Land	Studiedesign	Antal pat	Kontrollgrp	Trombos studiegrp	Trombos-kontroll	OR
Hansen 2012	Danmark	Register-baserad kohortstudie	31 098	Danska fertila kvinnor från diagnos-register Ej gravida/ ej IVF	Venös 2,8/10000 kvinnoår Arteriell 0,8/10000 kvinnoår	Venös 3/10000 kvinnoår Arteriell 2,2/10000 kvinnoår	1,0
Rova 2011	Sverige	Register-baserad kohortstudie	19 194 Förlösta efter IVF	935 338 Förlossning "ej IVF"	Venös 2.7 /1000	Venös 0.97/1000	2,7

P- woman- fertile age, **I**- IVF, **C**- women-fertile- no IVF, **O**-Trombosis

2. Tidpunkt för TE vid IVF

Författare årtal	Land	Design	Patienter n	Pat med trombos	Profylax efter OHSS	ET VTE dag	ET arteriell TE dag
Chan 2009	Kanada	review	96	61 ven 35 art	4 under akutfas	42,4dgr	10,7dgr
Fleming	Australien	fallserie	2	2 ven		19 dgr 35 dgr	
Rova 2012	Sverige	kohort	19194	32 ven	okänt	44-46 dgr	

Konklusion: Arteriell trombos (medel 10,7 dagar efter ET) inträffade tidigare än venös trombos. Venös trombos inträffade 19-62 dagar efter ET.

3. Risk för TE vid OHSS

En review-artikel visade att incidensen för VTE vid OHSS var 0.08 - 0.11 % (Chan -06). En registerbaserad kohortstudie inkluderade de som fött barn efter IVF visade ökad risk för VTE i första trimestern; med OHSS 100 x ökad risk (Rova -12).

Konklusion: OHSS innebär ökad risk för trombos vid graviditet efter IVF.
Måttligt starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕○).

4. Effekt av trombosprofylax vid OHSS

Vi fann endast två artiklar (fallstudier Arya -01 och Cupisti -06, vilka båda ingår i Chan -09) som redovisade trombosprofylax vid OHSS. Det gick inte att utläsa effekt av trombosprofylax tillfredställande.

Konklusion: Vetenskapligt stöd saknas för att bedöma effekt av trombosprofylax vid OHSS.
Otillräckligt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕○○○).

Konklusion

Trombosincidensen under första trimestern är utan IVF 0.2/1000 graviditeter och med IVF 2.0/1000. Graviditeter efter IVF som fick slutenvårdsdiagnos OHSS gav en 100-faldig riskökning för trombos i första trimestern (Rova -12).

Det vetenskapliga underlaget är begränsat. Starka rekommendationer har ändå kunnat ges på grund av hög OR samt att trombos/emboli bedömts som ett allvarligt tillstånd.

I gruppens arbete deltog:

Katarina Bremme, docent, KK, Karolinska Universitetssjukhuset/Solna, Stockholm

Margareta Hellgren, professor, KK, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg

Ragnhild Hjertberg, med dr, Ultragyn, Läkarhuset Odenplan, Stockholm

Ulla Kjellberg, överläkare, KK, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg

Pelle Lindqvist, docent, KK, Karolinska Universitetssjukhuset/Huddinge, Stockholm

Monica Lilja, överläkare, KK, Skånes Universitetssjukhus/Lund

Leif Matthiesen, docent, KK, Helsingborgs lasarett

Eva Nord, överläkare, KK, Karolinska Universitetssjukhuset/Solna, Stockholm

Margareta Nyman, överläkare, KK, Danderyds sjukhus, Stockholm

Karin Rova, bitr överläkare, KK, Fertilitetsenheten, Karolinska Universitetssjukhuset/Huddinge, Stockholm. *Medlem i Fert-ARG*

Maria Sennström, överläkare, KK, Karolinska Universitetssjukhuset/Solna, Stockholm

Annika Strandell, överläkare, KK, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg. *Medlem i Evidens-ARG*

Lars Thurn, överläkare, KK, Blekingesjukhuset, Karlskrona

Gisela Wegnelius, överläkare, KK, Södersjukhuset, Stockholm

Anna-Carin Wihlbäck, överläkare, KK, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Ann-Kristin Örnö, överläkare, KK, Skånes Universitetssjukhus/Lund

Eva Östlund, överläkare, KK, Danderyds sjukhus, Stockholm

Litteraturreferenser

Följande artiklar hämtades från söksträngen:

Kohortstudier:

- [Dulitzky M](#), [Cohen SB](#), [Inbal A](#), [Seidman DS](#), [Soriano D](#), [Lidor A](#), [Mashiach S](#), [Rabinovici J](#). Increased prevalence of thrombophilia among women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2002 Mar;77(3):463-7.
- [Hansen AT](#), [Kesmodel US](#), [Juul S](#), [Hvas AM](#). No evidence that assisted reproduction increases the risk of thrombosis: a Danish national cohort study. *Hum Reprod*. 2012 May;27(5):1499-503.
- [Ricci G](#), [Bogatti P](#), [Fischer-Tamaro L](#), [Giolo E](#), [Luppi S](#), [Montico M](#), [Ronfani L](#), [Morgutti M](#). Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutation and in vitro fertilization: prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2011 Nov;26(11):3068-77.
- [Gbaquidi X](#), [Janvresse A](#), [Benichou J](#), [Cailleux N](#), [Levesque H](#), [Marie I](#). Internal jugular vein thrombosis: outcome and risk factors. *QJM*. 2011 Mar;104(3):209-19.
- [Rova K](#), [Passmark H](#), [Lindqvist PG](#). Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertil Steril*. 2012 Jan;97(1):95-100.

Review-artiklar:

- [Chan WS](#), [Ginsberg JS](#). A review of upper extremity deep vein thrombosis in pregnancy: unmasking the 'ART' behind the clot. *J Thromb Haemost*. 2006 Aug;4(8):1673-7.
- [Vloeberghs V](#), [Peeraer K](#), [Pexsters A](#), [D'Hooghe T](#). Ovarian hyperstimulation syndrome and complications of ART. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009 Oct;23(5):691-709.
- [Girolami A](#), [Scandellari R](#), [Tezza F](#), [Paternoster D](#), [Girolami B](#). Arterial thrombosis in young women after ovarian stimulation: case report and review of the literature. *J Thromb Thrombolysis*. 2007 Oct;24(2):169-74.
- [Chan WS](#). The 'ART' of thrombosis: a review of arterial and venous thrombosis in assisted reproductive technology. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009 Jun;21(3):207-18.

Observationsstudie:

- [Grandone E](#), [Colaizzo D](#), [Vergura P](#), [Cappucci F](#), [Vecchione G](#), [Lo Bue A](#), [Cittadini E](#), [Margaglione M](#). Age and homocysteine plasma levels are risk factors for thrombotic complications after ovarian stimulation. *Hum Reprod*. 2004 Aug;19(8):1796-9.

Fallrapporter:

- [Aboulghar MA](#), [Mansour RT](#), [Serour GI](#), [Amin YM](#). Moderate ovarian hyperstimulation syndrome complicated by deep cerebrovascular thrombosis. *Hum Reprod*. 1998 Aug;13(8):2008-91.
- [Fleming T](#), [Sacks G](#), [Nasser J](#). Internal jugular vein thrombosis following ovarian hyperstimulation syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2012 Feb;52(1):87-90.

Artiklar "viktiga för ämnet":

- [Jacobsen AF](#), [Skjeldestad FE](#), [Sandset PM](#). Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost*. 2008 Jun;6(6):905-12.
- [Lindqvist PG](#), [Bremme K](#), [Hellgren M](#); [Working Group on Hemostatic Disorders \(Hem-ARG\)](#), [Swedish Society of Obstetrics and Gynecology](#). Efficacy of obstetric thromboprophylaxis and long-term risk of recurrence of venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011 Jun;90(6):648-53.
- [Bates SM](#), [Greer IA](#), [Middeldorp S](#), [Veenstra DL](#), [Prabulos AM](#), [Vandvik PO](#); [American College of Chest Physicians](#). VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e691S-736S.